



Revista Internacional de Andrología

www.elsevier.es/andrologia



REVISIÓN

A influência das prostatites crónicas do lesionado medular nas características do líquido seminal: dúvidas e verdades comprovadas

Maria Cunha^{a,*}, Paulo Margalho^a, Jorge Laíns^a e António Sánchez-Ramos^b

^aCentro de Medicina de Reabilitação da Região Centro - Rovisco Pais, Tocha, Portugal

^bServicio de Rehabilitacion, Unidad de Sexualidad y Fertilidad, Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo, España

Recibido el 3 de septiembre de 2012; aceptado el 18 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Lesões Medulares;
Prostatites;
Análise de Sêmen

Resumo

Introdução: A preservação dos segmentos toracolombares T11-L2, sagrados S2-S4, respectivas aferências e eferências é necessária na ejaculação funcional.

Na lesão medular (LM) a causa mais provável de alteração da qualidade espermática é a disfunção ejacutória.

Existem vários fatores que podem alterar a qualidade do sêmen, sendo o plasma seminal o contribuinte major para as alterações presentes neste grupo de doentes.

A próstata e as vesículas seminais são os principais produtores de fluido seminal, estando a sua função secretória alterada na LM.

Objetivos: Revisão da literatura de forma a determinar a influência das prostatites crónicas na LM nas características do plasma seminal.

Material e métodos: Pesquisa bibliográfica na PubMed, utilizando os termos MeSH “spinal cord injury”, “prostatitis” e “semen analysis”, procurando artigos em inglês, espanhol e português, sem limite temporal e acrescentando-se posteriormente “citações relacionadas”.

Resultados: Diversos estudos demonstraram que homens com prostatites crónicas têm alterações significativas da qualidade espermática.

A leucocitospermia em lesionados medulares não parece ser devida a inflamação aguda ou crónica da glândula prostática.

Discussão: A causa para a função espermática anormal em doentes com LM permanece por esclarecer, mas julga-se que seja multifatorial.

É necessária mais investigação para se estabelecer uma relação causal entre prostatites e qualidade espermática diminuída em lesionados medulares.

© 2012 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autora para correspondência

Correio eletrónico: m.ribeirodacunha@gmail.com (M. Cunha)

KEYWORDS

Spinal Cord Injuries;
Prostatitis;
Semen Analysis

The influence of chronic prostatitis in spinal cord injured patients and seminal plasma characteristics: doubts and proven truths

Abstract

Introduction: Functional ejaculation depends on the preservation of thoracolumbar segments T11-L2, sacral segments S2-S4, and their afferences and efferences.

In spinal cord injury (SCI), ejaculatory dysfunction is most likely the cause of deterioration in sperm quality.

There are several factors that can change the quality of semen, seminal plasma being the major contributor to the alterations seen in this group of patients.

Prostate and seminal vesicles are the main producers of seminal fluid, its secretory function being altered in SCI.

Objectives: The literature was reviewed to determine the influence of chronic prostatitis in SCI in the characteristics of seminal plasma.

Material and methods: A search was made in the PubMed literature using the MeSH terms "spinal cord injury," "prostatitis" and "semen analysis," looking for articles in English, Spanish and Portuguese, without publication date limits with the subsequent addition of "related citations".

Results: Several studies have shown that men with chronic prostatitis have significant alterations of sperm quality.

Leukocytospermia in SCI is not due to acute or chronic inflammation of the prostate gland.

Discussion: The cause of abnormal sperm function in patients with SCI remains unclear, but it is thought to be multifactorial.

More research is needed to establish the causal relationship between prostatitis and decreased sperm quality in patients with SCI.

© 2012 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Na fisiologia da ejaculação há que ter em conta os tipos de estimulação neurogênica envolvidos: inervação simpática (de T11 a L2), responsável pela contração da próstata e vesículas seminais e também pelo encerramento do colo vesical; parassimpática (de S2 a S4), essencial para que seja possível a ereção peniana; e somática (também de S2 a S4) fundamental para a contração dos músculos esqueléticos. Para ser possível a ejaculação funcional, é assim necessária a preservação dos segmentos toracolombares de T11-L2, sacrados de S2-S4, e respetivas aferências e eferências¹.

A etiologia da alteração da qualidade espermática pode ser dividida em três categorias principais: pré-testicular, cuja causa habitual são alterações endócrinas; testicular, devida a perturbações primárias da espermatogénese; e pós-testicular, por obstrução ou por disfunção ejacutória. Nos homens com lesão medular (LM), a causa mais provável desta alteração é a disfunção ejacutória².

As características principais do sémen de lesionados medulares são: número e concentração de espermatozoides aproximadamente normal, diminuição da sua motilidade e viabilidade e aumento da destruição do respetivo ADN³⁻⁵.

Existem vários fatores que podem alterar a qualidade do sémen^{4,6} (tabela 1). No entanto, ao contrário do que já se

pensou, não existe correlação com: idade, nível de lesão medular, tempo pós-lesão, temperatura escrotal, níveis alterados de hormonas e concentração de leucócitos^{3,7}.

Provou-se que a temperatura escrotal não é significativamente mais elevada que a dos não lesionados medulares e que doentes com LM que realizam marcha ou que não utilizam cadeira de rodas também têm uma qualidade de sémen diminuída³.

Os níveis alterados de hormonas, como os de testosterona, prolactina, hormona luteinizante e hormona estimulante folicular, não parecem piorar a qualidade do sémen nestes doentes³.

Existe controvérsia relativamente a uma possível correlação entre ejaculações repetidas e a qualidade do sémen: nuns estudos parece melhorá-la, noutros piorá-la. De qualquer modo, não há dúvida que a estimulação vibratória semanal aumenta o volume de sémen e os níveis de frutose e de fosfatase ácida no plasma seminal, sugerindo melhoria da função das vesículas seminais e da próstata. Por outro lado, ejaculações demasiado frequentes fazem com que a qualidade do sémen se deteriore. Tudo isto sugere que o mais relevante será haver uma consistência na regularidade das ejaculações ao longo de um determinado período de tempo⁴.

Está sim provada a correlação entre o método de obtenção seminal e a qualidade espermática: o estímulo vibratório melhora mais a motilidade dos espermatozoides do que

Tabela 1 A influência de diversos fatores na qualidade do sêmen de lesionados medulares^{4,6}

a) Sem correlação ^{3,7}
1. Idade
2. Nível de lesão
3. Tempo pós-lesão
4. Temperatura escrotal
5. Níveis alterados de hormonas
6. Concentração de leucócitos
b) Correlação controversa ⁴
1. Ejaculações repetidas
c) Correlação comprovada
1. Método de obtenção seminal ⁴
I. Estimulação vibratória
II. Amostras anterógradas
2. Regime vesical ^{3,4}
I. Cateterização intermitente limpa

a electroestimulação, e isto com um nível de evidência 2. Também as amostras anterógradas têm melhor motilidade e viabilidade dos espermatozoides do que as retrógradas, igualmente com um nível de evidência 2⁴.

Foi ainda demonstrada a importância do regime vesical instituído: a cateterização intermitente limpa (com baixa pressão de enchimento e esvaziamento) pode melhorar a qualidade do sêmen quando comparada com a algaliação contínua, micção reflexa ou através de manobras, com um nível de evidência 4. Isto significa que este método pode ser uma melhor opção, mas ainda assim não melhora a qualidade até um nível considerado normal^{3,4}.

Os fatores do plasma seminal são o campo de investigação mais atual relativamente a este tema. O plasma seminal é o contribuinte maior para os parâmetros anormais de sêmen presentes neste grupo de doentes. Este facto pode dever-se em parte a um sistema nervoso perturbado e à anejaculação. Podem existir também alterações na função testicular ou anomalias morfológicas no esperma. A próstata e as vesículas seminais são os principais produtores de fluido seminal. Na LM, a função secretória de uma ou de ambas estas glândulas está alterada e o nível de LM representa um ponto crucial na sua estimulação neurogénica. Assim sendo, uma disfunção nesta área pode resultar em subfertilidade^{1,3,4,8-11}.

Foi demonstrado que os espermatozoides do sêmen aspirado do conduto deferente têm melhor motilidade (nível de evidência 2) e que, ao misturarem-se com o plasma seminal durante a ejaculação, a sua motilidade diminui. Este fenómeno pode dever-se a um problema de armazenamento nas vesículas seminais. Também se provou que o sêmen destes doentes pode ser tóxico para o sêmen de homens sem LM. Existem várias alterações bioquímicas no plasma seminal após LM que será importante mencionar e que podem influir na qualidade espermática^{3,4,12,13}.

As citocinas presentes no sêmen de lesionados medulares podem desempenhar um papel fundamental na inibição da motilidade espermática⁴. As concentrações de IL1b, IL12, IL6 e TNF- α estão significativamente mais elevadas, enquanto as

de IL4 e TGF-b1 estão significativamente mais baixas quando comparadas com as de homens saudáveis não lesionados medulares¹⁴. Não se conhece atualmente a sua origem, mas aparentemente a sua presença está restringida ao trato urogenital, não sendo detetada em amostras de sangue dos doentes¹³. Estas alterações poderão ser atribuídas aos níveis anormais de células produtoras de citocinas, os leucócitos⁷.

Parece existir também uma relação entre as espécies reativas de oxigénio (ERO) e os parâmetros seminais, sendo que os elevados níveis de ERO podem ser devidos tanto aos glóbulos brancos como aos espermatozoides¹⁵. As ERO podem atuar como sinalizadoras para mediar os efeitos das citocinas¹³: causam rápida perda de ATP, aumento dos defeitos morfológicos da peça intermédia, e um aumento da formação de citocinas^{15,17}. Podem levar à lesão peroxidativa da membrana espermática por saturação dos seus ácidos gordos e isto pode ter como consequência a perda de motilidade e de viabilidade espermática¹⁸.

Já foi demonstrado que alterações no AMP cíclico podem causar fertilidade diminuída após LM. Sabe-se também que a motilidade dos espermatozoides é dependente da presença de cálcio externo. Foi descoberta recentemente em modelos animais uma nova classe de canais de cálcio, a família “CatSper”, cuja expressão está confinada aos testículos¹⁹.

As concentrações de zinco e cobre no plasma seminal de lesionados medulares mostrou uma correlação significativa com a motilidade espermática, parecendo que os leucócitos presentes neste grupo seriam os responsáveis pela diminuição dos níveis de zinco²⁰.

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura de forma a determinar a influência e as alterações acrescentadas pelas prostatites crônicas de lesionados medulares nas características do seu plasma seminal.

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed durante o mês de julho de 2012, utilizando os termos MeSH: “spinal cord injury”, “prostatitis” e “semen analysis”, procurando artigos em inglês, espanhol e português, sem limite temporal. Acrescentaram-se posteriormente “citações relacionadas” dos artigos encontrados (n=101) e por fim realizou-se uma seleção dos artigos considerados relevantes para o trabalho, tendo em conta a adequação ao tema, ficando com um número de artigos final de n=27.

Resultados

O sêmen dos lesionados medulares possui diversas propriedades semelhantes a aquelas que se encontram em homens não lesionados com inflamação ou infeção do trato genitourinário⁸.

Esta pode ser assim uma possível origem de infertilidade, pelo menos temporariamente, por deterioração da espermatogénese^{8,17,21}.

Estas infeções podem ser assintomáticas no momento do diagnóstico. A sua etiologia é difícil de estabelecer uma vez que as culturas de urina e de plasma seminal podem frequentemente ser negativas. Além disto, a presença de bactérias no sêmen não é um indicador absoluto de infeção do trato geniturinário uma vez que estas podem ser contaminantes ou deverem-se a colonização local^{8,17,21,22}. A viscosidade e o pH estão habitualmente também alterados¹⁷.

Torna-se pois fundamental, ao avaliar um homem infértil, ter em consideração o diagnóstico de infeção subclínica, que geralmente se baseia na pesquisa de leucócitos no sêmen²¹.

A leucocitospermia tem uma etiologia incerta e que inclui infeção, inflamação e processos imunes e autoimunes^{8,14,21}. É sugestiva, mas não prova que haja inflamação²¹.

A maioria dos casos falha ao procurar demonstrar-se infeção ativa do trato genital^{8,22,23}. Pode ter como base uma resposta aos detritos celulares formados pela produção anormal ou degeneração dos espermatozoides²¹, e não tem um efeito uniforme na qualidade do sêmen²⁴.

Pensa-se que poderá existir uma natureza protetora dos constituintes do plasma seminal e que os homens com LM podem perder esta vantagem como resultado da desnervação do trato genital ou pela própria infeção²⁴.

Os marcadores do plasma seminal (tabela 2) são ferramentas de diagnóstico muito úteis na avaliação da inflamação genital e na distinção entre colonização e infeção bacteriana do trato genital masculino. Podem indicar um processo inflamatório de forma direta ou indireta, demonstrando uma disfunção secretória por parte das glândulas sexuais acessórias²¹.

Como referido, demonstrou-se que as elevadas concentrações de IL-1b, IL6, e TNF- α encontradas no plasma seminal de lesionados medulares é restricto ao trato urogenital¹⁴.

A desnervação experimental do trato genital provocou infeções desse sistema, nomeadamente prostatites crónicas, e obstrução do conduto deferente ou do epidídimo, desencadeando a formação de anticorpos anti-esperma²⁵.

Uma reduzida concentração de frutose (produzida nas vesículas seminais), parece também ser um bom marcador de diagnóstico nestes casos²⁶.

O tratamento das infeções do trato urinário não parece fazer uma diferença major nos parâmetros do sêmen de homens com LM^{3,14}.

O estudo por biópsia de glândulas prostáticas de lesionados medulares *versus* sujeitos controlo mostrou não haver evidência de quaisquer alterações significativas sugerindo inflamação aguda ou crónica nos homens com LM¹⁴.

Por outro lado, a combinação de anticorpos atuando contra todas as três citocinas relevantes supracitadas teve efeitos no aumento significativo da motilidade espermática, com um nível de evidência 4⁴.

Discussão

A pesquisa bibliográfica mostrou haver poucos artigos específicos para o tema, os estudos incluem tanto prostatites como infeções do trato urinário, e alguns dos artigos não são exclusivos de lesão medular. A seleção dos artigos para a presente revisão foi feita com critério e uniformidade, mas há que ter em consideração que poderá também existir algum viés neste processo de escolha, justificando eventuais resultados controversos.

A causa para a função espermática anormal em doentes com LM permanece não esclarecida^{3,8,9}. De qualquer forma, julga-se que seja multifatorial. O controlo neurológico alterado dos testículos e da espermatogénese pode ser outro fator contribuinte¹⁸.

Diversos estudos comprovaram que homens com prostatites crónicas têm alterações significativas na qualidade espermática⁸.

Ainda assim, a leucocitospermia em lesionados medulares não tem correlação com a intensidade da inflamação do tecido prostático e não é devida a inflamação aguda ou crónica desta glândula^{8,27}.

É todavia necessária mais investigação para que se possa estabelecer uma relação causal entre infeções do trato urinário, prostatites e qualidade espermática diminuída em doentes com LM²⁰.

No futuro, seriam úteis estudos que constatassem o impacto da retenção urinária, das infeções do trato urinário baixo e das prostatites (condições tão frequentemente presentes em doentes com LM) na concentração de PSA no plasma seminal. A sua concentração sérica aumenta nestes doentes, mas as alterações no sêmen ainda não estão elucidadas¹.

Importaria conhecer também se a relação entre células, ERO e citocinas se deve a uma resposta a uma inflamação local ou condição infecciosa, ou antes a outra manifestação de uma desregulação imune até agora pouco compreendida¹⁴.

Outro campo de investigação poderia ter como objetivo perceber se a base imunológica para a infertilidade nestes homens é mediada por células ou humoral, já que se eliminou a glândula prostática e o epidídimo com fonte para este problema^{7,14}.

Está igualmente por esclarecer o papel dos leucócitos no trato reproductivo masculino²³.

Poderiam ainda investigar-se as glândulas sexuais acessórias dos homens com LM através de análises bioquímicas do plasma seminal e por estudos de ecografia transrectal, para perceber os efeitos da atrofia destas glândulas²⁴.

Seria relevante esclarecer o possível efeito da estimulação neurogénica no desenvolvimento e crescimento prostático, para definir eventuais consequências da diferenciação neuroendócrina e fatores etiológicos de desenvolvimento de doenças prostáticas¹.

Parece também ser promissora a realização de estudos usando inibidores de citocinas como terapia para a diminuição da motilidade espermática⁴.

Tabela 2 Fatores de plasma seminal

- a) Citocinas (IL 1b, IL 6, TNF- α)^{4,7,13,14}
- b) Espécies reativas de oxigénio^{13,15,17,18}
- c) AMP cíclico¹⁹
- d) Canais de cálcio¹⁹
- e) Concentração de zinco e cobre²⁰
- f) Anticorpos anti-esperma²⁵
- g) Concentração de frutose²⁵

Por fim, mas não menos importante, resta estabelecer a relação clínica entre estas características alteradas do plasma seminal e as respectivas taxas de gravidez⁴.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Brasso K, Sønksen J, Sommer P, Odum L, Biering-Sørensen F, Iversen P, et al. Seminal plasma PSA in spinal cord injured men: a preliminary report. *Spinal Cord*. 1998;36:771-3.
2. Iremashvili V, Brackett NL, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM. The choice of assisted ejaculation method is relevant for the diagnosis of azoospermia in men with spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2011;49:55-9.
3. Amador MJ, Lynne CM, Brackett NL. Proyecto de Miami para la Cura de la Parálisis. Guía y directorio de recursos para la fertilidad masculina después de una lesión/disfunción de la espina dorsal - Calidad del semen después de una L/DED. Universidad de Miami; 2000.
4. Middleton JW, De Wolf A, Cameron ID, Elliott S, McBride K, Breen S, et al. Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence. Sexual Health Following Spinal Cord Injury. Teasell RW, Miller WC, Wolfe DL, Townson AF, Hsieh JTC, Connolly SJ, et al, editors. Eng JJ. 2010 Version 3.0:1-67.
5. Dorado MS, Migueles B, González M, Hebles M, Aguilera L, Sánchez P, et al. Relación entre los parámetros seminales y la fragmentación del ADN espermático. *Rev Int Androl*. 2008;6:14-7.
6. Biering-Sørensen F, Sønksen J. Sexual function in spinal cord injured men. *Spinal Cord*. 2001;39:455-70.
7. Basu S, Lynne CM, Ruiz P, Aballa TC, Ferrell SM, Brackett NL. Cytofluorographic identification of activated T-cell subpopulations in the semen of men with spinal cord injuries. *J Androl*. 2002;23:551-6.
8. Randall JM, Evans DH, Bird VG, Aballa TC, Lynne CM, Brackett NL. Leukocytospermia in spinal cord injured patients is not related to histological inflammatory changes in the prostate. *J Urol*. 2003;170:897-900.
9. Patki P, Woodhouse J, Hamid R, Craggs M, Shah J. Effects of spinal cord injury on semen parameters. *J Spinal Cord Med*. 2008;31:27-32.
10. Wieder JA, Lynne CM, Ferrell SM, Aballa TC, Brackett NL. Brown-colored semen in men with spinal cord injury. *J Androl*. 1999;20:594-600.
11. Kathiresan AS, Ibrahim E, Modh R, Aballa TC, Lynne CM, Brackett NL. Semen quality in ejaculates produced by masturbation in men with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2012. doi: 10.1038/sc.2012.71. [Próxima publicación electrónica].
12. Brackett NL, Lynne CM, Aballa TC, Ferrell SM. Sperm motility from the vas deferens of spinal cord injured men is higher than from the ejaculate. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):712-5.
13. Bartoletti R, Gavazzi A, Cai T, Mondaini N, Morelli A, Del Popolo G, et al. Prostate growth and prevalence of prostate diseases in early onset spinal cord injuries. *Eur Urol*. 2009;56:142-8.
14. Basu S, Aballa TC, Ferrell SM, Lynne CM, Brackett NL. Inflammatory cytokine concentrations are elevated in seminal plasma of men with spinal cord injuries. *J Androl*. 2004;25:250-4.
15. Padron OF, Brackett NL, Sharma RK, Lynne CM, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury. *Fertil Steril*. 1997;67:1115-20.
16. Monga M, Dunn K, Rajasekaran M. Characterization of ultrastructural and metabolic abnormalities in semen from men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2001;24:41-6.
17. Lackner JE, Herwig R, Schmidbauer J, Schatzl G, Kratzik C, Marberger M. Correlation of leukocytospermia with clinical infection and the positive effect of antiinflammatory treatment on semen quality. *Fertil Steril*. 2006;86:601-5.
18. Aird IA, Vince GS, Bates MD, Johnson PM, Lewis-Jones ID. Leukocytes in semen from men with spinal cord injuries. *Fertil Steril*. 1999;72:97-103.
19. Rezaian J, Movahedin M, Mowla SJ. CatSper genes expression, semen characteristics and histology of testes in the contusive spinal cord-injured mice model. *Spinal Cord*. 2009;47:76-81.
20. Salsabili N, Mehraei AR, Jalaie S. Concentration of blood and seminal plasma elements and their relationships with semen parameters in men with spinal cord injury. *Andrologia*. 2009;41:24-8.
21. Ludwig M, Kümmel C, Schroeder-Printzen I, Ringert RH, Weidner W. Evaluation of seminal plasma parameters in patients with chronic prostatitis or leukocytospermia. *Andrologia*. 1998;30 Suppl 1:41-7.
22. Núñez RC, Cortés SG, Gago MG, Pueyo AC, Peramo BM, Caballero PP. Análisis microbiológico del semen de los varones en estudio de infertilidad. *Rev Int Androl*. 2007;5:206-11.
23. Branigan EF, Muller CH. Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. *Fertil Steril*. 1994;62:580-4.
24. Trabulsi EJ, Shupp-Byrne D, Sedor J, Hirsch IH. Leukocyte subtypes in electroejaculates of spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:31-4.
25. Hirsch IH, Sedor J, Callahan HJ, Staas WE. Antisperm antibodies in seminal plasma of spinal cord-injured men. *Urology*. 1992;39:243-7.
26. Engeler DS, Hauri D, John H. Impact of prostatitis NIH IIIB (prostatodynia) on ejaculate parameters. *Eur Urol*. 2003;44:546-8.
27. Tsuboi N, Nishimura T, Chen H, Norose Y, Shimizu M, Kondo Y, et al. Relation of leukocytosis in prostatic fluid and inflamed prostatic tissue. *J Nippon Med Sch*. 2007;74:210-6.